FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

N° 639

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PAGEAUT Gérard

Né le 7 Février 1932, à Dole (Jura)

Présentée et soutenue publiquement le 1960

LESIONS PANCREATIQUES ET HEPATO-STEATOSE DANS LES CARENCES PROTIDIQUES DE L'ENFANCE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION ANATOMO CLINIQUE

Président : Monsieur le Professeur L. DE GENNES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538125_0006

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

PAGEAUT Gérard

Né le 7 Février 1932, à Dole (Jura)

Présentée et soutenue publiquement le 1960

LESIONS PANCREATIQUES ET HEPATO-STEATOSE DANS LES CARENCES PROTIDIQUES DE L'ENFANCE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION ANATOMO-CLINIQUE

UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : Monsieur le Professeur L. DE GENNES

FACULTE de MEDECINE de PARIS

- I8.I.I960 -

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

D O Y E N ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
- (Prof^r à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
- - (Prof^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
- - (Prof^r à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	SICARD (A.)
) Cochin	QUENU (J.)
(Hôtel-Dieu ..	PATEL (J.)
) St-Antoine ..	GOSSET (J.)
(Salpêtrière .	MOULONGUET (P.)

Clinique de chirurgie infantile et orthopedique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des Maladies Infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales) Broussais	SOULIE (P.)
Cliniques médicales (Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales) Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales) St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique & climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)...	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales (Baudeloque ...	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales)Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale & gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale & sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
- - - (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
- (Profr à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
- (Profr à titre personnel:	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
- (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale & chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES de CONFERENCES - AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NEVOT (A.) pr s.ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale ...	DESGREZ (P.),pr.s.ch. POLONOVSKI (J.), m.conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique & aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie ..	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) pr. s.ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses .	BASTIN -(R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)

Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) Le LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie ...	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (C.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.)

.../..

Pathologie médicale ... (suite)	BUGE (A.)
	CASTAIGNE (P.), m. conf.
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) m. conf.
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOURGEROT (L.),m. conf. pr. s. ch.
	KELLERSHOHN
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile ...	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.)
	CHAPUT (Mme A.), m. c. agr.
	GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES de COURS de CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale ...	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER.

IV.- PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale ...	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURE (A.).

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre I798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-o-o-o-o-o-

A mon Père, à ma Mère.

en témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A ma Grand-Mère.

A mon Frère.

A tous mes Amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur L. DE GENNES,

Professeur de Clinique Médicale
propédeutique à la Faculté de
Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse;
qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur H. GISSELBRECHT

Professeur chargé de cours à titre permanent
à l'Ecole Nationale de Médecine de Besançon

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin des Hôpitaux de Besançon
Croix de Guerre
Officier des Palmes Académiques

qui a bien voulu nous confier le sujet
de cette Thèse. Que ce travail soit
pour lui le gage de notre reconnaissance.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Docteur R. LEVILLAIN,

Professeur agrégé d'Anatomie Pathologique
à l'Ecole Nationale de Médecine de Besançon.

dont les conseils éclairés nous ont été
fort utiles, dans la réalisation de ce
travail effectué dans son laboratoire.
Nous tenons à lui exprimer toute notre
gratitude.

A Monsieur le Professeur P. MILLERET,

Professeur de Clinique Chirurgicale,
Chirurgien des Hôpitaux de Besançon,
Directeur de l'Ecole Nationale de
Médecine et de Pharmacie de Besançon.

A tous nos Maîtres de l'Ecole de Médecine
et des Hôpitaux de Besançon

Hommages respectueux.

A tous mes Camarades, Internes et anciens Internes
des Hôpitaux de Besançon.

CONSIDERATIONS LIMINAIRES

La coexistence d'une atteinte pancréatique et d'une hépato-stéatose, et les liens pouvant unir ces deux groupes de lésions sont des faits bien connus. Ils sont surtout basés sur de multiples travaux expérimentaux, beaucoup plus que sur des documents anatomo-cliniques dont le nombre demeure relativement restreint.

VON MERING et MINKOWSKI (1889) observaient à l'autopsie de leurs chiens dépancréatés une hépato-stéatose massive, d'installation rapide puisque la survie de ces animaux était très brève. L'administration d'insuline allait ensuite permettre d'obtenir chez ces mêmes animaux dépancréatés des délais de survie beaucoup plus longs (entre 1 an et 5 ans ½ dans la série expérimentale de CHAIKOF et KAPLAN, 1937). Cette thérapeutique substitutive faisait disparaitre l'hépato-stéatose massive et rapidement apparue observée chez les chiens ne recevant pas d'apport insulinique, mais n'empêchait pas toutefois l'installation tardive d'une surcharge graisseuse, différente également de la forme précédente car ne s'accompagnant pas d'hyperlipidémie (FISCHER, 1924 ; ALLAN, BOWIE, Mc LEOD, 1924). Mais toute la difficulté consistait dans la mise en évidence du facteur pancréatique dont la carence était responsable de cette stéatose "secondaire". Ce problème particulièrement difficile à résoudre a donné lieu à de nombreuses controverses. Fallait-il mettre en cause le trouble nutritionel provoqué par le déficit de la secrétion externe ? Ou pouvait-on invoquer l'absence d'une substance hormonale régulatrice des mécanismes de transport et de métabolisme des graisses ?

1) - E. HEDON pensait pouvoir attribuer la surcharge graisseuse du foie au seul déficit de la secrétion externe, car il avait pu cons-

tater (ainsi que Mc LEOD) que l'administration orale de pancréas cru chez le chien dépancréaté, maintenu en survie par l'insuline, était capable d'éviter l'apparition d'une stéatose hépatique. La ligature des canaux excréteurs, déterminant une atrophie du tissu exocrine mais paraissant laisser intacts les ilots de Langerhans, entrainait également la formation d'une hépato-stéatose (AUBERTIN LACOSTE et CASTAGNOU, 1935).

HERSCHEY (1930) insiste sur l'effet bénéfique de la lécithine, BEST, HERSHEY et HUNTSMAN (1935) sur celui de la choline, qui pour eux sont des agents lipotropes habituellement contenus dans la sécrétion pancréatique externe et réglant le mécanisme du transport des lipides. pour ENTENMAN, CHAIKOF et MONTGOMERY (1944), le facteur antistéatosique du pancréas est un enzyme protéolytique qui libère la méthionine, précurseur de la choline dans l'organisme, des protéines contenues dans le régime alimentaire.

2) - LOMBROSO, en 1906, évoquait déjà la possibilité d'une action interne, hormonale, du pancréas dans l'utilisation des graisses. En 1924, Mc LEOD attribue les heureux effets du pancréas cru chez le chien dépancréaté et insuliné au fait qu'il puisse contenir une hormone pancréatique différente de l'insuline et agissant sur le métabolisme lipidique.

En 1936, DRAGSTEDT, Van PROHASKA et HARMS tentent de démontrer que la stéatose hépatique tardive n'est pas due à une absence de suc pancréatique dans l'intestin. Ces auteurs isolent du tissu langerhansien un produit qui combat la stéatose tardive du pancréatoprive, et donnent le nom de facteur lipocaïc à cette substance.

SANTENOISE pense que la vagotonine qu'il avait isolé du pancréas en 1930, non seulement exerce une action hormonale régulatrice

de l'excitabilité du tonus parasympathique, mais constitue en fait la fraction active du facteur lipocaïc de Dragstedt. Il explique les longues survies obtenues par CHAIKOF et KAPLAN en démontrant que les extraits insuliniens utilisés par ces auteurs renfermaient des quantités importantes de vagotonine. Enfin, en 1956, SANTENOISE, G. ALBOT et leurs collaborateurs montrent que chez le chien dépancréaté et insuliné, l'administration de vagotonine empêche ou fait régresser la surcharge graisseuse du foie, qui réapparait dès que cesse ce traitement.

Cette revue générale de l'expérimentation montre qu'il existe un lien incontestable entre des atteintes sévères du pancréas et la production d'une surcharge graisseuse du foie, mais elle montre également combien est difficile la mise en évidence des facteurs et des mécanismes responsables de la formation de cette stéatose. Les théories proposées paraissent à la fois très séduisantes et très fragiles.

Dans le domaine clinique, les documents qui mentionnent cette association lésionnelle sont peu nombreux. Chez l'adulte, les cas les plus fréquents concernent des pancréatites chroniques lithiasiques (J.Ch. ROUX ; SNELL et COMFORT ; EDMONSON ; SANES ; JUSTIN-BESANCON et LAMOTTE). Des hépato-stéatoses ont pu également être observées dans d'autres formes de pancréatites chroniques, et dans des cas de cancer du pancréas ou de l'ampoule de Vater (SCHNEDORF).

Chez l'enfant, la maladie fibro-kystique du pancréas peut s'accompagner de façon non exceptionnelle d'une surcharge lipidique

du foie. Cette dernière altération est considérée généralement comme le signe anatomique majeur du syndrome de malnutrition protidique de l'enfance (kwashiorkor). Or ce syndrome comporte également des lésions pancréatiques intenses et constantes, dont les plus évidentes sont une dédifférenciation et une atrophie du tissu exocrine, que certains auteurs considérent comme étant très précoces, pouvant précéder l'apparition de l'hépato-stéatose classique de cette affection.

C'est dans cette dernière rubrique que se range notre observation.

O B S E R V A T I O N

A. - OBSERVATION CLINIQUE

Enfant Jean W... né à terme le 18 Juin 1958, après un accouchement laborieux ayant nécessité une application de forceps. L'enfant ne parait pas en avoir souffert.

Le poids à la naissance ne peut être précisé.

Pendant les 9 premiers mois, il est nourri au sein sans aucun controle médical et dans des conditions d'hygiène probablement assez précaires : les parents sont des nomades gitans, très frustes, la mère en particulier parait d'un niveau intellectuel très rudimentaire. Entre 9 et 16 mois le régime de l'enfant ne peut être indiqué de façon claire et semble avoir été le fruit du hasard et de l'incompétence, mais on arrive à savoir que la viande a été écartée de l'alimentation de facon absolue.

La famille est cependant affirmative quant à la succession des troubles présentés par l'enfant.

Les premiers en date furent des troubles dyspeptiques apparus vers l'âge de un an, représentés surtout par une diarrhée abondante : plusieurs selles par jour, plus ou moins liquides. En même temps le caractère se modifie, l'enfant devient grognon, pleurant fréquemment sans motif apparent.

A 14 mois 1/2-15 mois, une dermatose sévère et rapidement extensive inquiète les parents et les amènera à consulter. Enfin des oedèmes s'installeront une dizaine de jours avant l'admission dans le service

Examen à l'entrée le 16 novembre 1959 :

- Enfant âgé de 16 mois, poids 6.830 g. agité, hostile à l'examen.

- Le coeur est régulier, les bruits bien frappés, pouls à 80.

- L'auscultation pulmonaire permet de déceler des râles fins aux deux bases ; il n'y a pas de signes d'épanchement pleural.

- L'examen neurologique est normal, sans anomalie décelable.

- Le ventre est plat, le foie semble de volume normal, la rate non perçue ; aucun signe d'ascite ne peut être trouvé.

- Il existe une anémie nette, bien visible à la conjonctive palpébrale.

Ce qui frappe le plus à l'examen, ce sont :

- Des oedèmes importants, infiltrant la face, les mains, les avant-bras, et les membres inférieurs. Ces oedèmes sont fermes, indolores, gardant bien le godet. Ils remontraient à une dizaine de jours.

- Et surtout des lésions cutanées, très étendues, interessant le visage (pourtour de la bouche, joues, front) le cou, les avant-bras, l'abdomen (région sus-pubienne, plis inguinaux, scrotum), les membres inférieurs (fesses, face postérieure des cuisses, et les jambes).

Dans toutes ces régions, les lésions ont un aspect cicatriciel récent, uniformément rouge, sec. Aux avant-bras et aux membres inférieurs, l'épiderme a un aspect craquelé, fendillé, paraissant sur le point de s'exfolier. Sur l'abdomen, entre l'ombilic, le périné et les plis inguinaux, l'aspect cicatriciel rouge et sec est identique à celui décrit ci-dessus, mais en bordure de cette région, ainsi que sur une partie de la zone centrale, l'épi-

derme a une coloration ardoisée tranchant nettement sur le reste des téguments l'épiderme y est également flétri et sur le point de se desquamer.

Avant de revêtir l'aspect actuel, ces lésions auraient été suintantes, du fait de la rupture de bulles plus ou moins confluentes et assez comparables à des brûlures au deuxième degré.

Dès l'entrée, les examens paracliniques suivants sont pratiqués :

Numération-formule sanguines : V. G. 1,20

Globules rouges 3.660.000

blancs 18.000

Polynucléaires neutrophiles ..... 54 %

éosinophiles 0

basophiles 0

Monocytes 6

Lymphocytes 40

Cyto-chimie des urines :

Quelques cellules épithéliales

Assez nombreux leucocytes

Rares hématies

Absence de cylindres

Albumine : traces

Sucre : 0

Acétone : 0

Cet examen permettait d'écarter le diagnostic qui s'était imposé à première vue : une glomérulo-néphrite aiguë ; compliquant

une dermatose infectée. Ce diagnostic de facilité avait toutefois été émis avec quelques réserves, car l'état actuel des lésions cutanées ne montrait pas de surinfection, et celles-ci n'avaient rien de commun avec l'eczéma ou l'impétigo, qui ont le privilège de donner lieu à des complications rénales.

Le diagnostic de syndrome oedémateux par carence protidique fut alors évoqué, orienté par les résultats du dosage des protéines sériques :

- protides totaux : 46 g
- sérine : 16
- globuline : 30
- rapport S/G : 0,53

On tente alors de corriger ce déficit protidique par une perfusion intra-veineuse de 200 cc de plasma frais, la voie digestive étant impraticable du fait de l'hostilité et du refus alimentaire total de l'enfant. L'issue fatale ne peut être malgré tout être évitée et le décès survint le lendemain 17 novembre dans un tableau de défaillance cardiaque.

B - AUTOPSIE :

Effectuée quatre heures après le décès.

Il existe surtout des modifications du foie, modérément augmenté de volume, lisse, non déformé, mais présentant une teinte jaune-chamois uniforme. La même teinte jaune est retrouvée sur toutes les tranches de section, affirmant l'existence d'une stéatose massive et diffuse.

On remarque en outre un petit épanchement péritonéal séreux, des ganglions mésentériques volumineux mais bien limités et de consis-

tance normale. Le pancréas parait macroscopiquement normal ; il est cependant le siège d'une congestion vraisemblablement agonique. On note de même une congestion des vaisseaux de la médullaire rénale.

Les poumons sont légèrement oedémateux ; leur surface est marbrée de zones hémorragiques parfaitement limitées, peu nombreuses disséminées de façon sensiblement égale dans tous les lobes. A la coupe, on remarque également une limitation très nette de ces zones d'infarcissement hémorragique, qui ont le plus souvent des formes anguleuses, triangulaires ou quadrangulaires, et semblent posséder une topographie pauci-lobulaire.

Le temps cérébral de l'autopsie n'a pu être réalisé

C - ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

FOIE : le fait dominant est l'existence d'une stéatose massive affectant l'ensemble du lobule hépatique, sous forme de fines enclaves lipidiques, ou plus souvent de volumineuses vacuoles effaçant toute structure cytoplasmique et rejetant le noyau en périphérie. Le tissu conjonctif des espaces portes renferme de façon à peu près constante des ilots de cellules inflammatoires lympho-histiocytaires. On note à ce niveau ainsi que dans la capsule une dilatation des vaisseaux lymphatiques. Nous signalerons enfin l'absence de fibrose et même de densification de la trame précollagène des lobules, (vérifiée par une imprégnation argentique).

PANCREAS : 1) - Tissu exocrine : il est le siège d'altérations intenses à la fois structurales et cytologiques.

Les lobules sont petits, rétractés, denses et

fortement basophiles. Ils sont constitués de cellules disposées sans ordre, en amas confus, paraissant avoir perdu leur polarité et leur disposition acineuse habituelle.

Ces cellules ont un cytoplasme très réduit, sans limite précise, faiblement acidophile et dépourvu de granulations. Les noyaux souvent pressés les uns contre les autres, ne montrent pas de signes évidents de nécrose. Cet aspect n'est pas sans analogie avec celui observé habituellement dans la zone centro-lobulaire d'immaturation des pancréas de nourrissons, mais qui serait ici étendu à l'ensemble du lobule.

Cependant, l'imprégnation argentique de la réticuline montre une conservation de la charpente réticulinique péri-ácineuse, et indique ainsi que la structure en amas ou travées compactes observée sur coloration usuelle n'est qu'apparente. Il ne s'agit donc pas d'une absence de maturation, mais d'une atrophie, avec perte de la disposition glandulaire des cellules à l'intérieur d'acini normalement formés auparavant, comme semble l'attester la persistance de leur charpente de soutien qui dessine des logettes bien visibles, cependant étroites et tassées les unes contre les autres en raison de l'atrophie rétractile affectant l'ensemble des lobules.

2) - Mésenchyme : Les cloisons conjonctives interlobulaires sont larges, constituées par un connectif grêle et oedémateux. On remarque l'existence d'une fibrose développée au pourtour des canaux excréteurs et des canalicules intralobulaires. Cet aspect qui serait sans doute banal dans un pancréas adulte, possède ici une valeur pathologique certaine, de même que la présence d'une sclérose hyaline péri-vasculaire.

3) - Pancréas endocrine : Le tissu langerhansien se distingue malaisément du parenchyme exocrine tassé et atrophié sur une simple coloration à l'hématéine-éosine, et il faut pour le mettre en évidence appliquer d'autres techniques :

- imprégnation argentique de la réticuline soulignant la forme des ilots grâce à leur logette argyrophile plus spacieuse que celle des acini.

- mais surtout, colorations électives des granulations des cellules insulaires.

Les dimensions des ilots sont normales (appréciées surtout par la fuchsine-paraldéhyde colorant électivement les granulations β et qui, lorsqu'elle est employée seule, ne montre bien sur les coupes que les ilots, laissant le tissu exocrine invisible). Leur nombre parait bien un peu élevé, mais ce n'est là sans doute qu'une apparence, dont est responsable la rétraction atrophique des lobules qui tasse le parenchume exocrine, rapprochant ainsi les uns des autres les éléments insulaires.

L'altération essentielle consiste en une absence de cellules détentrices de granulations α. Nous avons pu vérifier ce fait par l'emploi de plusieurs techniques. Cela ne veut pas dire qu'il existe une modification de la formule cytologique insulaire au bénéfice des seules cellules β. En fait, on remarque constamment la présence de cellules dotées d'un cytoplasme clair et agranulaire, fortement rétracté, souvent réduit à une mince sertissure péri-nucléaire. Ces éléments représentent sans aucun doute des cellules A dédifférenciées, ayant subi une atrophie parallèle à celle du pancréas exocrine.

En raison même de ces altérations il n'est pas possible d'établir une formule cytologique rigoureusement valable. De façon

très approximative le pourcentage des cellules peut être fixé aux environs de 75 %. Le chiffre de ces cellules serait donc en légère augmentation si l'on tient compte du fait que dans des conditions normales, chez l'enfant en bas âge, le nombre des cellules A est toujours élevé, égalant souvent celui des éléments B.

GLANDES SURRENALES : Il existe des modifications évidentes de la charge lipidique des cellules du cortex, témoignant de son hyperactivité et consistant en une diminution, voire une disparition totale des enclaves lipidiques des spongiocytes. Ces modifications ne sont pas diffuses mais affectent une topographie zonale, régulière, retrouvée sur toutes les coupes pratiquées sur les deux organes. Dans la glomérulée et une mince zone périphérique de la fasciculée, les cellules ont conservé leur aspect clair et spongieux. Par contre, après une courte zone de transition où les cellules cordonales montrent encore quelques vacuoles dans leur cytoplasme, on remarque sur la majeure partie de la fasciculée un aspect uniformément éosinophile des corps cytoplasmiques. De plus, également au niveau de la fasciculée, existe une nette accentuation de la trame réticulinique de soutien, et même très souvent une fibrose épaississant les parois des capillaires, soulignant ainsi la structure cordonale radiaire de cette zone.

On note l'absence de réticulée bien individualisée ce qui ne saurait avoir de signification pathologique chez un enfant de cet âge. Il semble plus important de souligner l'existence, à la jonction de la corticale et de la médullaire, d'une sclérose dense qui réalise un cloisonnement complet et inhabituel entre ces deux zones glandulaires.

Au contact de la zone profonde du cortex, au sein de cette sclérose, s'individualisent des petits ilots arrondis de cellules

corticales à cytoplasme réduit et très acidophile. La structure lobulaire de ces formations discontinues est souvent accentuée par la présence à leur périphérie d'une condensation de fibres collagènes concentriques, qui les isole en constituant une sorte de capsule. J. GILLMAN, rapportant en 1947 les résultats de ses études histopathologiques chez des enfants africains décédés de kwashiorkor, insistait sur ce dernier aspect qu'il comparait à la zone foetale, dont il possède les caractères cytologiques, la structure lobulaire et la topographie. On peut très bien penser que ces formations cellulaires rencontrées chez un enfant en bas âge, ne représentent que des vestiges de la zone foetale. Cependant, il a été montré (SYMINGTON, 1956) que l'administration prolongée d'ACTH chez l'adulte provoquait au niveau de la réticulée profonde l'apparition de cellules éosinophiles, sans lipides, ressemblant à celles de la zone foetale. Ainsi les images observées pourraient correspondre à une hyperplasie adénomateuse de ce type, en accord avec les signes d'hyperactivité et d'épuisement décrits plus haut au niveau de la fasciculée. Quant à la médullo-surrénale, elle est le siège d'une sclérose importante. Les ilots cellulaires sont peu abondants, mais ne présentent pas d'altérations notables, hormis des modifications relevant probablement d'une autolyse post-mortem.

THYROIDE : Le parenchyme thyroïdien lui-même n'est pas sensiblement modifié. Mais il existe une sclérose périlobulaire considérable, particulièrement accusée au pourtour des vaisseaux qui sont cerclés par un tissu conjonctif dense, amorphe ou grossièrement fasciculé, dépourvu ou presque de cellules fixes. Cette sclérose se prolonge sur toute l'étendue des travées interlobulaires où elle s'accompagne d'une importante production de fibres élastiques, et à l'intérieur des lobules sous forme d'un épaississement hyalin des parois vasculaires.

POUMONS : Ils sont le siège de lésions complexes et très disséminées parmi lesquelles se distinguent :

- des lésions d'alvéolite oedémateuse et hémorragique, groupées en foyers le plus souvent-sous-pleuraux.

- une congestion vasculaire diffuse.

- mais surtout des altérations bronchiques.

Les bronchioles intralobulaires sont dilatées au maximum et leur lumière occupée en totalité par un magma mucoïde très dense et d'aspect stratifié, présentant successivement et en proportion variable, des plages homogènes faiblement safranophiles et des zones mucicarminophiles à structure grossièrement fibrillaire. Ce magma est partiellement lysé par des polynucléaires disposés en amas à sa périphérie.

L'épithélium de revêtement, cubique ou franchement aplati, parfois desquamé, ne renferme pas de cellules caliciformes ; tout au plus le mucicarmin revèle-t-il quelques gouttelettes carminophiles au pôle apical de rares cellules, mais jamais de calices véritables.

Quant à la paroi, elle est le siège d'une infiltration histio-lymphocytaire et d'une légère fibrose. Ces lésions inflammatoires débordent sur le tissu alvéolaire adjacent, sous une forme oedémateuse et macrophagique, mais restent le plus souvent confinées à la péribronche.

Les bronches de plus gros calibre, inter ou extralobulaires accusent des altérations similaires, mais de moindre intensité. Emphysème et petites aires d'atélectasie caractérisent le tissu pulmonaire dans la plus grande partie de son étendue.

Il faut cependant remarquer que par places les lésions inflammatoires sont plus extensives réalisant un véritable nodule péri-bronchique, d'aspect très bigarré , où dominent les lésions d'alvéolite fibrino-leucocytaire. Ces nodules sont pour la plupart centrés par une bronchiole dont la paroi a pratiquement disparu, mais dont l'existence préalable est affirmée par la présence d'un magma mucoïde cerné d'une large infiltration leucocytaire mêlée de vestiges épithéliaux. Mais ces lésions inflammatoires étendues ne sont que rarement observées.

REINS : Congestion des vaisseaux de la médullaire ; absence de cylindres et de lésions tubulaires. Les seules lésions appréciables sont glomérulaires : en effet, quelques glomérules scléro-atrophiques peuvent être dénombrés dans la région sous-capsulaire. D'autres sont réduits à quelques anses capillaires cerclées par une sclérose hyaline concentrique. D'autres enfin présentent une zone de prolifération localisée et hyalinisée du feuillet externe de la capsule de Bowman, adhérente au floccule. Mais ces lésions glomérulaires, bien que très intenses, restent très parcellaires, laissant indemnes la grande majorité des glomérules.

GANGLIONS MESENTERIQUES : Leur hypertrophie est liée à une dilatation des voies caverneuses de la médullaire, repoussant en périphérie une mince couche de tissu cortical.

THYMUS : Il est considérablement atrophié, réduit à quelques lobules de petite taille isolés dans une sclérose dense.

Malgré un bilan biologique incomplet, l'étude clinique imposait chez cet enfant le diagnostic de syndrome oedémateux par carence protidique (kwashiorkor). En effet si on se rapporte à l'important travail de H. DUPIN, portant sur 563 observations d'enfants de race noire hospitalisés dans le service de J. SENEGAL à Dakar, les signes cliniques observés dans notre cas, et surtout leur ordre d'apparition, constituent des éléments plaidant manifestement en faveur de ce diagnostic. Nous les rappelerons brièvement.

- L'apparition des premiers troubles peu après le sevrage.

- L'âge de l'enfant (16 mois) lorsque s'installe la symptomatologie caractéristique du syndrome. 35 % des cas de la statistique de DUPIN portent sur des enfants dont l'âge est compris entre 1 et 3 ans. Les constatations de JENSEN en Afrique du Sud sont identiques. SARROUY et CLAUSSE, en Afrique du Nord, sans donner de pourcentage précis indiquent que l'âge des sujets est toujours compris entre 15 mois et 3 ans. DELON au Maroc fait la même constatation.

- Les troubles digestifs, dont la diarrhée est le premier en date.

- Les modifications caractérielles, l'intégrité neurologique.

- L'insuffisance pondérale et l'arrêt de croissance.

- Le syndrome oedémateux étendu, intéressant essentiellement le tissu sous-cutané où les oedèmes sont durs, élastiques et indolores, mais touchant rarement les séreuses (épanchement péritonéal minime dans notre cas).

- L'apparition de lésions cutanées très particulières et de modifications des phanères.

- L'effondrement du taux des protéines plasmatiques avec rapport S/G inversé.

- Une légère anémie normocytaire à tendance hyperchrome.
- L'intégrité de la fonction rénale, mise à part une légère albuminurie.

Cependant, un léger doute pouvait subsister en raison du caractère tout à fait exceptionnel de cette affection en France. Alors qu'elle est d'observation courante chez les populations noires d'Afrique où elle répond à des conditions d'alimentation particulières (rappelons que ce syndrome, s'il présente des points communs avec le syndrome de famine, est cependant nettement différent car dû à un régime déséquilibré, pauvre en protides), elle ne se voit pratiquement pas en Europe, mises à part quelques régions particulièrement pauvres, Grèce, Italie du Sud (FRONTALI, GERBASI) où dans des circonstances exceptionnelles (observations de VEGHELYI pendant le siège de Budapest).

Mais l'étude anatomo-pathologique allait permettre de lever définitivement ces derniers doutes. Il est bien évident que les lésions observées n'ont en elles-mêmes rien de spécifique, mais elles constituent un ensemble caractéristique du syndrome de carence protidique, reproduisant assez fidèlement le tableau histopathologique brossé par de nombreux auteurs. Tous ont insisté sur l'association des lésions hépatiques, pancréatiques et surrénaliennes qui sont effectivement les plus évidentes et les plus démonstratives. Mais il semble bien exister des altérations beaucoup plus étendues, affectant singulièrement les parenchymes glandulaires qui subissent une dédifférenciation et une atrophie, tandis que se développe parallèlement une sclérose dystrophique. Ces modifications seraient en relation avec une carence en acides aminés indispensables, carence exerçant également son action au niveau de la peau. Atrophie du corps muqueux, parakératose, clivages intra-

épidermiques, atrophie des poils et des glandes sudoripares, modifications de la répartition du pigment mélanique, constituent autant de lésions dystrophiques qui s'ajoutent à l'oedème considérable du derme et à la formation de bulles par décollement dermo-épidermique (B.S. PLATT, M. BERTE, H.M. SINCLAIR).

C'est également dans ce sens que nous devons, semble-t-il, interpréter les lésions bronchiques que comportait notre cas. Elles ne sont pas sans rappeler celles existant dans l'asthme, mais en différent par l'absence de polynucléaires éosinophiles et de cristaux de Charcot-Leyden, et également l'absence d'aspect hyperplasique et hypersécrétant de l'épithélium bronchique. A l'inverse, cet épithélium est cubique ou franchement aplati et ne renferme pas de cellules caliciformes. Ses caractères muco-sécrétants ne se manifestent que par la présence d'enclaves carminophiles peu abondantes disposées au pôle apical, mais jamais rassemblées en un calice véritable. Aussi pensons-nous qu'il existe des lésions dystrophiques de l'épithélium et une sécrétion de mucus anormal, s'accumulant dans la lumière de la bronche et distendant ses parois, subissant là une série de remaniements "métamorphiques", selon un mécanisme analogue à celui observé dans les mucoviscidoses. Nous signalerons à ce propos que VEGHELYI (1950) dans une étude expérimentale sur des rats soumis à un régime déficient en protides, observait chez ces animaux l'existence de lésions bronchiques similaires.

Mais nous avons surtout voulu, à propos de cette observation, entreprendre une étude détaillée des lésions pancréatico-hépatiques, et tenter d'analyser leurs rapports à la lumière des documents anatomo-cliniques fournis par la littérature et des données de l'expérimentation.

LE FOIE ET LE PANCREAS DANS LE SYNDROME DE MALNUTRITION PROTEIQUE

FOIE

Ce sont les altérations hépatiques qui ont fait l'objet des études les plus nombreuses et les plus approfondies dans l'anatomie pathologique du kwashiorkor. Premier symptome anatomique reconnu (NORMET) la stéatose hépatique semble toujours considérée par la majorité des auteurs comme la lésion majeure et obligatoire de cette affection (TROWELL, FRENK, LAMBRECHTS, etc...). L'augmentation de volume du foie est loin de représenter un élément constant. Si WATERLOW au Brésil constate l'existence d'une hépatomégalie dans 30 % de ses cas, FRENK au Mexique ne lui attribue qu'une fréquence de 10 %, et pour TROWELL et DUPIN, le foie est de volume normal dans le kwashiorkor.

La stéatose, d'abord périlobulaire, s'étend rapidement à l'ensemble des hépatocytes, et apparait le plus souvent massive et diffuse sous forme de volumineuses vacuoles refoulant le noyau et le cytoplasme qui ne forme plus qu'un mince liseré périphérique, mais possède encore une charge glycogénique importante. Son étude au microscope électronique (ROUILLER 1959) révèle cependant des altérations étendues : tuméfaction trouble des mitochondries, raréfaction de l'ergastoplasme, aspect grossièrement granulaire et vésiculaire de l'hyaloplasme. Cette stéatose ne constitue par une dégénérescence des cellules hépatiques mais une surcharge, susceptible de disparaitre entièrement et rapidement (en 10 jours environ) sous l'action d'un régime correcteur hyperprotidique (CAMAIN et DUPIN).

Cet état ne s'accompagne pas de modifications importantes du tissu conjonctif. Il existe bien, et de façon constante, une infiltration cellulaire essentiellement lymphocytaire des espaces portes, mais jamais de fibrose portale ou intra-lobulaire. Dans notre observation, le contraste entre l'absence de toute sclérose hépatique et l'existence d'une fibrose importante développée dans de nombreux organes est particulièrement frappant.

Enfin, il n'existe aucun rapport entre l'importance de la surcharge graisseuse du foie et le degré de gravité des troubles présentés par l'enfant. De plus chez l'enfant plus âgé présentant un kwashiorkor "floride", la stéatose peut manquer (DAVIES).

PANCREAS

La plupart des auteurs qui se sont attachés à leur étude ont été frappés par l'importance des lésions pancréatiques trouvées à l'autopsie d'enfants décédés en état de malnutrition protidique. MONNET en Indochine dès 1926 et dans ses travaux ultérieurs, décrivait une atrophie des acini pancréatiques à propos du syndrome connu dans ce pays depuis GUILLON (1913) sous l'appellation de "boufissure d'Annam". Ces premières constatations ont été confirmées ultérieurement par de nombreux travaux histopathologiques, parmi lesquels on peut citer ceux de DAVIES, VEGHELYI, TROWEL, SENECAL et CAMAIN, BRAS et WATERLOW.

a) - Place et importance de l'atteinte pancréatique parmi les éléments du syndrome :

Les altérations pancréatiques sont surtout remar-

quables par leur constance et leur précocité. SENECAL et CAMAU les retrouvent dans chacun de leurs cas de kwashiorkor franc autopsiés. Pour ces auteurs, les altérations pancréatiques sont peut-être plus constantes que les lésions hépatiques, et à l'appui de cette thèse signalent que dans trois cas concernant des enfants décédés en état de grande malnutrition protéique avant l'institution de tout traitement, l'examen histologique leur a montré une surcharge graisseuse hépatique modérée, contrastant avec des lésions intenses du pancréas exocrine.

DAVIES et VEGHELYI insistent également sur la constance de l'atteinte pancréatique. Ils vont même plus loin et affirment qu'elle est initiale, constituant en quelque sorte une première étape obligatoire dans la succession des lésions qui caractérisent le kwashiorkor. Mais il est intéressant de préciser les conditions d'observation qui amenèrent VEGHELYI à cette conviction. Elles sont en effet quasi expérimentales et, partant, d'une valeur indéniable. Au cours du siège de Budapest, cet auteur a pu examiner et autopsier des enfants sevrés brutalement et ne pouvant recevoir en compensation du lait ou un apport protéique complet d'autre nature. Il pouvait dans ces conditions connaitre avec exactitude pour chaque cas le début de la carence, et dater avec non moins de précision l'ordre d'apparition des signes cliniques et anatomo-pathologiques. Ainsi indique-t-il qu'une baisse importante de la fonction pancréatique externe apparait rapidement une à deux semaines après le début de la carence, et d'autant plus rapidement que l'enfant est plus jeune, précédant la chute des protéines sériques et l'apparition des oedèmes. Parallèlement sur le plan anatomique, une atrophie des cellules acineuses se manifeste très tôt, alors que le parenchyme hépatique est encore indemne de toute surcharge adipeuse.

b) Glande exocrine :

Ses lésions se caractérisent dans les cas typiques par une atrophie cellulaire et une disparition plus ou moins compléte de la structure acineuse habituelle, avec au maximum un ratatinement accentué du parenchyme exocrine. Notre observation contient, pensons-nous, un exemple caractéristique de ces altérations, et nous ne ferions que nous répéter en en donnant ici une plus ample description.

Au début les lésions consistent surtout en une perte des grains de zymogène, une réduction de l'ergastoplasme et une vacuolisation des cellules acineuses (CAMAIN). Plusieurs variantes ont été signalées, et en particulier l'existence de dilatations micro-kystiques des acini (VEGHELYI, DAVIES, HARTZ), pour lesquelles on pourrait cependant discuter le rôle de phénomènes autolytiques.

Ces altérations se traduisent par un tarissement plus ou moins complet de la sécrétion pancréatique vérifié par tubage duodénal, très précoce selon VEGHELYI. Pour cet auteur, la lipase est la première réduite, puis les enzymes à action trypsique, et enfin l'amylase. Mais c'est surtout la baisse des fermets trypsiques qui est considérable (THOMPSON et TROWELL, GUTTIEREZ). Le déficit en amylase est toujours tardif.

c) - Mésenchyme :

Il n'est généralement pas modifié dans les cas de malnutrition protidique sévères et rapidement mortels. Par contre dans les formes prolongées peut s'observer une fibrose péri- et même intra-lobulaire. Enfin, dans les cas autopsiés plusieurs mois après le début de l'installation des troubles carentiels, le tissu épithélial est considérablement réduit, com-

plétement disloqué, remplacé par de larges aires de fibrose dense ne renfermant que de petits fragments de lobules (VEGHELYI).

d) - Pancréas endocrine :

A Dakar, CAMAIN et DUPIN observent des modifications variables d'un cas à l'autre du tissu insulaire, qu'ils trouvent tantôt normal, tantôt hyperplasié avec polynésie et macronésie, aboutissant à l'extrême à l'aspect de "pancréas inversé". VEGHELYI signale par contre que dans aucun de ses cas les ilots ne paraissent touchés.

Il n'existait dans notre observation ni augmentation de volume, ni accroissement du nombre des ilots de Langerhans. Par contre, et c'est là le fait le plus saillant de cette étude, nous avons relevé des altérations considérables des cellules A, dégranulées et atrophiées, contrastant avec une intégrité parfaite des cellules B dont le nombre nous a paru légèrement augmenté.

Malgré des recherches bibliographiques approfondies nous n'avons pu relever de descriptions de lésions semblables dans les études histopathologiques qui ont pu être faites à propos du syndrome de carence protidique. Il n'apparait pas non plus, il est vrai, que des études cytologiques très poussées aient été réalisées à ce sujet sur le pancréas endocrine. Pourtant CAMAIN en 1956, à la lumière des résultats expérimentaux obtenus par VERNE chez des rats soumis à un régime déficient en protides, (résultats que nous nous proposons d'exposer plus loin) admettait comme probable l'existence d'une telle anomalie dans le kwashiorkor, mais ajoutait ne pas l'avoir vérifiée lui-même par des techniques appropriées.

Pour notre cas, nous n'avons pas voulu affirmer l'existence de ces lésions sans nous entourer au préalable d'un certain nombre de précautions, d'une part en employant plusieurs méthodes de coloration, d'autre part en appliquant ces mêmes techniques à des pancréas d'enfants d'âge sensiblement équivalents, prélevés dans des délais d'autopsie analogues, ou plus longs, et partant plus défavorables (sans dépasser cependant un maximum de 6 heures).

TECHNIQUES UTILISEES :

- Méthode de GOMORI à l'hématoxyline chromique-phloxine.
- Fuchsine paraldéhyde, préparée selon GABE (1), ou fuchsine paraldéhyde Cromgesellschaft en solution à 1 % dans l'alcool à 70°.

  Suivie d'une post-chromisation selon S. HEBERT et MARCHI (2) ;

  plus phloxine.
- Fuchsine paraldéhyde-hématoxyline de GROAT-colorant de HALMI (vert sulfo ; orange G ; acide phosphotungstique ; acide acétique) (3).

Pour chacun de nos pancréas "témoins", nous avons obtenu par ces diverses méthodes colorimétriques des résultats satisfaisants, mettant bien en évidence les cellules chargées de granulations χ. Par contre, pour notre cas de kwashiorkor, ces résultats sont toujours restés négatifs en ce qui concerne la mise en évidence de ces mêmes éléments α.

-1- Bull. Microsc. Appl. 3, 1953, 153.

-2- Techn. non encore publiée.

-3- Méthode que nous devons à l'amabilité du Dr Cl. BUGNON, Chef des travaux d'histologie à l'Ecole de Médecine de BESANCON.

Aussi semble-t-il qu'on ne puisse incriminer à l'origine de ces altérations l'action de phénomènes cytolytiques post-mortem. De plus on peut remarquer qu'à la faveur de l'atrophie du tissu exocrine et de la perte de sa fonction glandulaire, la raison principale pour laquelle le pancréas s'autolyse plus vite que tout autre organe, disparait.

En effectuant ce travail nous avons pu apprécier l'intérêt de l'application à l'étude du pancréas de la technique fuchsine paraldéhyde -GROAT-HALMI (1), habituellement utilisée en cytologie anté-hypophysaire (2).

Elle donne en effet des résultats très complets, non seulement sur la cytologie langerhansienne, mais encore sur les autres constituants du pancréas, parenchyme exocrine et conjonctif. Elle présente de plus l'avantage non négligeable d'être rapide, ne prenant guère plus de temps qu'une simple hématéine-éosine. Les résultats obtenus sont les suivants :

noyaux, brun-sépia.

cytoplasmes 1) - ilots : granulations β, violet intense.

granulations α, vert-jaune soutenu.

2) - Cellules acineuses : gris.

3) - Cellules centro-acineuses : vert pâle

4) - Cellules des canaux : vert pâle

collagène : vert

fibres élastiques : bleu sombre ou violet.

Mucus ; bleu sombre ou violet.

Les meilleurs résultats semblent obtenus après fixation dans le liquide BOUIN-HOLLANDE-sublimé de HERLANT.

-1- SCOTT - Stain Technology. 27, 1952, 267-268.

-2- HALMI (N.S.) Endocrinology, 47, 1950, 289-299.

REVUE DES ETUDES EXPERIMENTALES

Les résultats expérimentaux obtenus en soumettant des animaux à un régime pauvre en protéides confirment dans l'ensemble les données anatomo-cliniques, mais différent cependant sur certains points, surtout en ce qui concerne les lésions hépatiques.

1) - Chez le rat, les régimes carencés en protides déterminent régulièrement l'apparition d'une stéatose hépatique. Mais il se produit en même temps une dégénérescence des cellules hépatiques et une nécrose focale (GYORGY et GOLDBLATT, 1939 ; CHAIKOF et CONNOR, 1940; RICHE et HAMILTON, 1940 ; DAFT, 1941). Les lésions cytolytiques entrainent chez ces animaux la formation d'une sclérose post-nécrotique conduisant à une véritable cirrhose expérimentale.

De même HARTROFT (1954) a pu obtenir des lésions identiques chez le rat soumis à un régime dépourvu de choline.

Une carence en méthionine (TUCKER et ECKSTEIN, 193 ou l'administration d'éthionine antagoniste biologique probable de la méthionine, provoque l'apparition d'une stéatose hépatique.

Il en va de même pour une carence élective en certains acides aminés : tryptophane ; arginine (E.B. SCOTT, 1960).

De cette série d'expériences, il ressort que le rat semble particulièrement sensible aux carences protéiques. Les carences globales déterminent chez lui l'apparition, non seulement d'une stéatose

massive, mais encore de lésions nécrotiques importantes remaniées ultérieurement selon le processus cirrhotique classique. Une comparaison de lésions aussi accentuées avec celles observées dans le kwashiorkor n'est pas possible. La stéatose de ce syndrome ne s'accompagne jamais de phénomènes cytolytiques. Si dans un nombre très restreint de cas (20 % pour CAMPBELL) il existe une légère fibrose portale, on ne voit jamais de sclérose importante et à plus forte raison de processus cirrhotique. DUPIN qui a pu étudier par des ponctions-biopsies l'état du foie chez de nombreux enfants plusieurs années après un traitement correct, indique que la restitution ad integrum du parenchyme hépatique est complète, et ne s'accompagne que dans un tiers des cas d'une légère accentuation de la trame réticulinique lobulaire.

Le schéma évolutif kwashiorkor-cirrhose-cancer du foie, qui avait été admis trop facilement par certains auteurs, sur la foi semble-t-il des résultats expérimentaux obtenus chez le rat, n'est plus accepté actuellement (LAMBRECHTS, 1959). Pour cet auteur le kwashiorkor n'est pas lié à la cirrhose par une relation de cause à effet ; il n'entraine jamais de cirrhose immédiate, aucune preuve ne peut être fournie de sa responsabilité dans la cirrhose de l'adulte. Tout au plus cette dernière pourrait-elle être en rapport avec une carence protéinique partielle et prolongée, qui n'a rien de commun avec le syndrome de kwashiorkor franc de l'enfance. Les cirrhoses ainsi obtenues chez le rat semblent liées aux altérations nécrotiques, beaucoup plus qu'à l'existence d'une surcharge graisseuse.

Mais il faut remarquer que chez le rat, des carences ménagées ne portant que sur un ou deux acides aminés, (arginine, E.B. SCOTT) entrainent une stéatose hépatique qui débute à la périphérie du

lobule, mais ne provoquent jamais de lésions nécrotiques et de sclérose. Les altérations ainsi réalisées sont plus conformes à celles observées dans le kwashiorkor.

2) - Chez des animaux recevant un régime glucido-lipidique et vitaminique, avec un apport réduit ou nul en protides, différents auteurs ont pu reproduire des lésions du pancréas exocrine absolument superposables à celles observées dans le kwashiorkor, identiques également à celles que comportait notre observation. Il convient de citer à ce propos les travaux de S.M. FRIEDMAN (1946) P.V. VEGHELYI (1950), J. VERNE et S. HEBERT (1953) dans lesquels l'animal d'expérience choisi était toujours le rat.

La première modification observée est la disparition des grains de zymogène, qui dans des conditions physiologiques et sous l'action de la sécrétine présentent des variations de nombre mais ne disparaissent jamais.

Les acini s'affaissent, les cellules perdent leur disposition régulière et tendent à s'isoler les unes des autres. Selon VEGHELYI ces modifications sont déjà présentes au 14ème jour du jeûne, à une époque où n'existe pas encore de surcharge graisseuse du foie. Dans le jeûne protidique peu poussé VERNE note une conservation des réactions enzymatiques de l'ali-estérase et de la lipase dans la région apicale des cellules. Par contre, dans le jeûne protidique total, ce même auteur note, outre une forte réduction de l'ergastoplasme, une disparition des réactions de la lipase puis de l'estérase.

VEGHELYI observe des aspects nettement différents apparus plus tardivement (21 ème jour), chez des animaux recevant un apport protidique réduit sous forme de glue. Dans ce cas il note une vacuolisation des cellules, qui ont perdu également leurs granulations, mais surtout la constitution de micro-kystes par dilatation des acini et la survenue d'une fibrose très nette au bout du 2ème mois.

3) - FRIEDMAN dans son expérimentation ne signale pas de modifications du tissu langerhansien. VEGHELYI affirme qu'il est normal. Pour VERNE, il ne semble exister ni polynésie ni macronésie. Mais cet auteur constate des modifications dans la formule cytologique des ilots consistant en une forte réduction des cellules A, retrouvée de façon constante . Le pourcentage de ce type cellulaire tombe de 18 à 2 ou 3 % et même dans quelques cas ces cellules disparaissent complétement.

Ces résultats expérimentaux obtenus par VERNE, sont particulièrement intéressants, car en plus des notions bien établies concernant l'atrophie du parenchyme exocrine, ils affirment la réalité de modifications morphologiques du pancréas endocrine. Il faut dire d'ailleurs que c'est leur connaissance qui nous a incité à entreprendre une étude cytologique détaillée des ilots de Langerhans. Les constatations que nous avons pu faire sont assez semblables mais ne concordent pas entièrement. En effet, alors que VERNE observe une diminution du nombre des cellules A, voire leur disparition ce qui suggère une modification de la formule cellulaire au profit des cellules B, nous observons dans notre cas de malnutrition protéique une dégranulation et une atrophie de ces mêmes éléments A.

ASSOCIATION D'UNE HEPATO-STEATOSE ET D'UNE ALTERATION DES CELLULES A DU PANCREAS ENDOCRINE EN PATHOLOGIE HUMAINE

Ce chapitre sera bref, car il n'existe à notre connaissance qu'une seule publication relatant la coexistence de ces deux types de lésions. JULIEN-MARIE et J. VERNE, au congrès des pédiatres de langue française de 1949, signalaient que dans un certain nombre de leurs cas de toxicose du nourrisson avec stéatose, ils avaient pu mettre en évidence des altérations du pancréas endocrine consistant en une dégranulation ou une disparition des cellules A, altérations auxquelles ils attribuaient un rôle important dans la genèse de l'hépato-stéatose. Cette conception était surtout fondée sur l'éventualité de la sécrétion par ces cellules, à l'état physiologique, d'un facteur lipotrope comme le facteur lipocaïc de DRAGSTEDT, ce qui est loin d'être démontré de façon rigoureuse.

Pour bien situer l'intérêt des observations de ces auteurs, il semble nécessaire de rappeler brièvement quelques notions fondamentales concernant les stéatoses hépatiques pouvant survenir au cours de l'évolution des toxicoses. En effet, à la lumière des travaux de JULIEN MARIE et J. CHAPTAL, on peut distinguer plusieurs formes de stéatose, apparaissant à des stades différents de l'évolution de la maladie, et ne relevant peut-être pas d'un même mécanisme. On peut ainsi opposer :

- une stéatose grave se constituant rapidement au cours des toxicoses dont l'évolution est mortelle en quelques jours.

- une stéatose s'installant lentement au décours de la mala-

die. Cette forme correspond au syndrome isolé par JULIEN MARIE et Ph. SERINGE en 1949 sous le nom de "syndrome secondaire d'hépato-stéatose massive des toxicoses", et appelé par CHAPTAL "stéatose post-toxique". Ce type de stéatose n'est pratiquement plus observé actuellement depuis que l'on connait les désordres biologiques de la maladie et que l'on sait les corriger.

C'est précisément dans cette seconde forme que JULIEN MARIE et VERNE décrivaient des altérations du pancréas endocrine. La justesse de leur interprétation paraissait vérifiée par l'action bénéfique des lipotropes employés à haute dose dans le traitement de ce syndrome de stéatose post-toxique, auparavant toujours fatal. Cette amélioration du pronostic fut ensuite vérifiée par CHAPTAL qui, en employant la même thérapeutique, notait dans son service une chute du taux de mortalité à 36 %. Cet auteur vérifiait également la disparition progressive des signes histologiques de stéatose par des ponctions-biopsie répétées.

Une comparaison entre l'état de malnutrition protéique et ce syndrome post-toxique est malaisée et particulièrement hasardeuse. L'analyse des circonstances d'apparition de ce dernier permet néanmoins de discerner un point commun:la dénutrition. En effet son installation est due à la persistance des troubles hydro-salins de l'état toxique et d'une intolérance digestive profonde qui entraine un état de jeûne complet ou partiel. (CHAPTAL).

ETUDE COMPARATIVE DES LESIONS PANCREATIQUES DANS LE JEUNE TOTAL ET LE JEUNE PROTEIQUE

Dans les deux cas les lésions du tissu exocrine sont de même ordre. Les études histopathologiques de P. FLORENTIN (1943) dans le syndrome de famine révélent des altérations constantes de la glande exocrine dont les acini sont devenus difficilement identifiables, tassés les uns contre les autres, formés de cellules atrophiées. Chez le cobaye soumis au jeûne total, des images de régression adipeuse du tissu zymogène apparaissent très rapidement (SENDRAIL et BAZEX, 1942).

Mais il semble exister des différences dans le comportement du tissu langerhansien.

Aspect général des ilots : Tous les travaux expérimentaux montrent que le jeune total entraine une nette hyperplasie des ilots, qui sont à la fois plus volumineux et plus nombreux que normalement avec formes de passage exo-endocrines. On peut à ce propos citer les études de HAIST et BEST chez le rat (1940), celles de H. FERNER (1942) et M. SENDRAIL (1942) chez le cobaye. Chez l'homme, P. FLORENTIN a pu également observer des aspects de macro-polynésie.

A l'inverse, chez le rat carence en protides, il n'existe pas de modifications évidentes en ce qui concerne le nombre et la taille des ilots (J. VERNE, VEGHELYI). Dans les syndromes de malnutrition protéique de l'enfance, les résultats sont plus condradictoires : si pour VEGHELYI, il n'y a jamais d'hyperplasie insulaire, par contre CAMAIN observe des aspects variables, tantôt normaux, tantôt franchement hyperplasiques.

Comment interpréter des résultats aussi discordants ? En premier lieu il faut souligner les difficultés réelles rencontrées dans l'appréciation du nombre des ilots. Il faut tenir compte en particulier de l'extréme variabilité du pourcentage en tissu langerhansien selon la région de l'organe considérée. Une évaluation correcte ne peut être assurée que par l'examen de nombreux fragments prélevés en divers points du pancréas. De plus, l'importance relative des formations insulaires semble varier en fonction de l'âge des sujets. Leur nombre est proportionnellement plus grand chez le nouveau-né et le nourrisson que chez l'adulte. Or le syndrome de malnutrition protéique s'observe précisément chez des enfants en bas âge, au moment du sevrage. Enfin, à ces difficultés générales s'ajoute, dans le cas particulier des troubles de malnutrition, une cause d'erreur supplémentaire liée au comportement du tissu exocrine. Celui-ci est en règle atrophié et tassé, ce qui a pour conséquence un rapprochement des ilots, pouvant donner une fausse impression de polynésie qui sera d'autant plus accentuée que l'atrophie du tissu exocrine est plus intense. Des remarques de même ordre peuvent être faites à propos des aspects de macronésie considérés comme critères d'hyperplasie du tissu insulaire, et il faut signaler que chez le jeune enfant des ilots volumineux, voisinnant avec des formations pauci-cellulaires, sont fréquemment découverts dans la région caudale de l'organe, sans que l'on puisse leur attribuer une signification pathologique. Peut-être comme le propose SENDRAIL, faudrait-il employer d'autres critères dans l'appréciation d'une hyperplasie langerhansienne, comme la mise en évidence d'une hypervascularisation et l'étude de l'ordonnance conjonctive des ilots. Pour cet auteur "les vieux ilots sont généralement circonscrits par une capsule épaisse et dense qui les isole du tissu zymogène, alors que les éléments langerhansiens

en voie de formation ne possèdent pas d'enceinte conjonctive continue et s'intégrent dans le parenchyme exocrine sans frontières distinctes". Il faut cependant remarquer que l'enceinte conjonctive des ilots de néoformation ne fait jamais défaut, à condition de la mettre en évidence par une imprégnation argentique de la réticuline, mais semble surtout se différencier de celle des ilots plus anciens par sa moindre densité.

Mais pour tenter d'expliquer ces divergences rencontrées d'un cas à l'autre par différents auteurs dans le syndrome de malnutrition protéique, il semble possible de faire intervenir, d'une part des variations dans le régime alimentaire de l'enfant, d'autre part un comportement différent du tissu insulaire selon les divers stades évolutifs du syndrome. En particulier il faut remarquer que, du moins pour les cas africains, la ration calorique est le plus souvent normale ou très peu abaissée, le déficit en protéides étant surtout compensé par un apport glucidique important. Dans ce cas, une hyperplasie insulaire rendrait compte d'un accroissement de l'importance du tissu insulinogène, en rapport avec l'augmentation des besoins en hormone glycolytique rendue nécessaire pour l'utilisation de cette quantité accrue de glucides. A cette forme il faut opposer les cas de VEGHELYI et notre observation où la ration alimentaire était nettement hypocalorique comportant un apport hydrocarboné normal ou abaissé. C'est précisément dans ces cas que la taille et le nombre des ilots ne paraissaient pas modifiés. On peut, semble-t-il, en rapprocher les études expérimentales dans lesquelles toute hyperplasie du tissu insulinogène est également absente, et où vraisemblablement la fraction glucidique de la ration n'était pas sensiblement augmentée. Il faut cependant envisager cette confrontation des résultats de la pathologie

expérimentale avec quelques réserves, en raison des différences de comportement entre les espèces animales selon leurs habitudes alimentaires.

Enfin il convient de signaler que le syndrome de malnutrition protéique est susceptible de se modifier au cours de son évolution En particulier, il peut se transformer en dénutrition plus ou moins globale sous l'influence de troubles digestifs sévères, et d'un défaut d'absorption intestinale dont la raison principale réside dans le déficit de la sécrétion pancréatique externe. A ce propos on peut concevoir la possibilité de modifications parallèles des éléments langerhansiens, pouvant expliquer ainsi les divergences observées concernant le nombre et le volume des ilots.

Cytologie insulaire : Chez des cobayes soumis à un jeûne total et sacrifiés au bout de trois, cinq, et neuf jours; M. SENDRAIL et A. BAZEX (1942) ont pu constater que l'hyperplasie insulaire du jeûne était en relation avec une augmentation très nette du nombre des cellules A, la proportion des cellules B étant relativement amoindrie. Ils se demandaient si cette hyperplasie des éléments A ne traduisait pas une activation de l'élaboration de l'hormone lipocaïque de DRAGSTEDT, nécessitée par des modifications du métabolisme des lipides. Ces auteurs observaient également pendant la période de survie de ces animaux une hyperglycémie franche, pouvant être rapportée à la diminution relative du chiffre des cellules B, mais qu'il est possible également d'attribuer à une libération par les éléments A, dont le nombre est très augmenté, de quantités importantes de facteur hyperglycémiant glycogénolytique.

Les résultats exprimés par ces auteurs venaient à la suite de constatations semblables faites par HAIST et BEST chez le rat

en 1940, et coincidaient avec celles de H. FERNER (1942) chez le cobaye. Tous ces travaux révélaient l'existence dans le jeûne total d'une hyperplasie précoce et importante des cellules A.

A ces notions il faut opposer les observations faites par J. VERNE et S. HEBERT (1953) chez des rats soumis à un régime dépourvu de tous protides, ou à un régime de type MUNRO et CHALMERS, et sacrifiés au bout d'un mois. Ces conditions expérimentales entrainaient toujours une modification de la formule cellulaire, avec une forte réduction voire une disparition compléte des cellules A, et par voie de conséquence une augmentation de la teneur des ilots en cellules insulinogènes, bien que ceux-ci ne fussent pas hypertrophiés.

En ce qui concerne le syndrome de malnutrition protéique de l'enfance, il ne semble pas que des études cytologiques du tissu insulaire aient été effectuées. Nous ne pouvons dans cette rubrique qu'indiquer nos propres constatations : dégranulation et atrophie des cellules A ; légère augmentation du taux des cellules B, dont la charge granulaire parait normale. Nous pouvons toutefois mentionner que dans la majorité des cas, la valeur de la glycémie se maintient dans des limités physiologiques ou proches de la norme (entre 70 et 110 mg pour 100 millil. dans les observations de J. SENECAL et H. DUPIN). On peut opposer ces chiffres à l'hypoglycémie classique des oedèmes de famine. Cet abaissement de la glycémie dans les dénutrition globales est apparement en contradiction avec les données de l'expérimentation, où, chez plusieurs espèces animales, le jeûne complet entraine toujours une hyperglycémie. Mais il faut bien souligner les différences existant

entre les conditions expérimentales qui réalisent un jeûne brutal, total et continu, et les faits observés en pathologie humaine dans le syndrome de dénutrition. Ce dernier tire souvent son origine d'une alimentation très faible en valeur calorique et déséquilibrée, mais rarement totalement absente.

En résumé, et en ne tenant compte que des résultats expérimentaux, qui seuls paraissent complets, on peut opposer l'hyperplasie des cellules A du jeûne total à la réduction très importante de ces mêmes éléments dans le jeûne protéique. Le taux des cellules B paraît varier en sens inverse.

ESSAI D'INTERPRETATION DES FAITS

Il est actuellement bien établi que la stéatose hépatique observée dans le syndrome de malnutrition protéique, n'est pas une "dégénérescence graisseuse" liée à des altérations importantes et irréversibles des cellules hépatiques, mais une surcharge intra-cytoplasmique de graisses neutres. Cette modification des hépatocytes parait témoigner de graves perturbations dans le métabolisme et le transport des lipides où les facteurs proprement hépatiques ne jouent vraisemblablement qu'un rôle secondaire. Dans le cas précis du kwashiorkor, cette interprétation générale des stéatoses "pures" reçoit, en raison de l'apport d'arguments très solides, une confirmation nouvelle venant étayer, s'il en était encore besoin, le concept de surcharge lipidique du foie.

Nous envisagerons les principaux faits qui conduisent à cette conviction.

— Les aspects de nécrose cellulaire sont tout à fait exceptionnels. Notre cas, où pourtant la stéatose paraissait massive, en était totalement exempt. Ce qui ne signifie nullement que l'on soit en droit de nier l'existence de tout signe de souffrance cellulaire. Ces signes existent réellement, sont même souvent très importants comme nous l'avons déjà signalé dans un chapitre précédent, mais rendent compte probablement d'une souffrance cellulaire secondaire, que CAZAL qualifie très justement de lésions "par encombrement". Cependant, mais de façon exceptionnelle, lorsque l'hépato-stéatose se prolonge ou se compléte par poussées successives, il peut arriver que

le noyau des hépatocytes, refoulé contre la membrane cytoplasmique par une volumineuse vacuole lipidique, devienne plus étroit, et hyperchromatique, s'incurve en forme de croissant ou de virgule, présentant des signes évidents de pycnose. Mais selon CAMAIN, des lésions aussi accentuées sont loin d'être la règle et pendant longtemps le noyau reste normal. De plus, pour cet auteur, des globules lipidiques libres, résultant de l'amincissement extréme du liséré cytoplasmique périphérique, suivi de sa rupture et de la mort cellulaire, ne sont en réalité jamais observés. Ces "kystes lipidiques ne sont en fait que des artéfacts dûs à une fixation défectueuse ou à des prélèvements tardifs ; l'utilisation simultanées, pour un même fragment de biopsie, de plusieurs fixateurs, les uns topographiques, les autres cytologiques, permet de se rendre compte de la création de toutes pièces de telles images. Une bonne fixation conserve toujours des limites cellulaires, réduites dans certains cas il est vrai à un liséré cytoplasmique dont l'épaisseur est inférieure à un micron".

— Surtout, le principal argument en faveur d'une simple surcharge semble pouvoir être tiré de l'étude de l'évolution de l'hépatostéatose sous l'influence du traitement spécifique que réalise un apport alimentaire riche en protéines. Ce régime entraine une disparition rapide et compléte de la stéatose, avec restitutio ad integrum du parenchyme hépatique. A ce propos, on ne pourrait mieux faire que se référer à l'excellente étude publiée en 1959 par CAMAIN, ROUILLER et DUPIN. Des biopsies répétées, examinées parallélement en microscopie normale et au microscope électronique, ont permis à ces auteurs de préciser le mode de régénération des cellules hépatiques et ses étapes histologiques successives. Ils ont pu observer une régression de la

stéatose appréciable dès le 2ème ou 3ème jour du traitement, accompagnée d'une reconstitution rapide du chondriome et de la charge glycogénique du cytoplasme. La restitutio ad integrum est obtenue en moyenne entre le 12ème et le 16ème jour. Pour ces auteurs la réparation du parenchyme hépatique n'est pas obtenue au prix d'une multiplication cellulaire visant à remplacer des éléments nécrosé mais résulte d'une régénération des cellules elles-mêmes, réalisée rapidement dès que cesse la surcharge lipidique, et même au fur et à mesure que celle-ci s'efface.

— La survenue d'une cirrhose n'est jamais observée ni au cours ni au décours de l'évolution du kwashiorkor. A l'inverse chez le rat, animal pour qui la carence protéique entraine des lésions cytolytiques étendues, son apparition est de règle.

— Enfin, pour certains auteurs, les petits infiltrat lymphocytaires qui peuplent les espaces de KERNAN et ne manquent pratiquement jamais, même en dehors de toute lésion infectieuse associée proche ou à distance, semblent en rapport avec la migration intra-hépatique des graisses.

En raison de la coexistence de lésions pancréatiques considérables, il est légitime, sur la base des nombreuses données expérimentales, d'envisager un lien possible entre ces lésions et l'hépatostéatose, et pour être plus précis, de voir dans les altérations du pancréas la cause directe de la surcharge graisseuse du foie. Mais il faudrait admettre d'abord que l'atteinte pancréatique est la première en date. Il existe plusieurs arguments en faveur de cette conception :

- L'apparition précoce d'un déficit de la sécrétion externe.

- La constance et l'intensité des lésions pancréatiques trouvées lors des autopsies.

- L 'inégalité d'un cas à l'autre de la surcharge graisseuse du foie, l'absence de rapport entre son importance et la gravité des signes cliniques, et parfois son défaut (DAVIES).

- La constatation faite par VEGHELYI à l'autopsie d'enfants décédés peu après le début de la carence d'une atrophie déjà importante du tissu zymogène, non accompagné d'une hépato-stéatose, et les résultats analogues obtenus par cet auteur sur le plan expérimental.

DAVIES et VEGHELYI estiment même que dans le syndrome de malnutrition protéique les lésions pancréatiques sont initiales, constituant la première étape de la série des troubles dysmétaboliques qui le caractérisent. L'opinion de la majorité des auteurs est plus nuancée, mais tous semblent considérer cependant que les altérations du pancréas sont précoces, constantes et rapidement intenses. Ce sont les modifications du parenchyme exocrine qui sont les plus évidentes et les mieux connues. L'atrophie progressive des cellules acineuses est sans doute déterminée par l'absence dans le régime alimentaire des acides aminés indispensables à leur activité glandulaire. Cette sensibilité à l'apport protéique extérieur se manifeste inversement par la rapidité avec laquelle le tissu exocrine retrouve ses fonctions sous l'influence d'un régime hyperprotidique. L'apparition très précoce de lésions de cet ordre chez un enfant en bas âge n'est pas très étonnante, car elles intéressent un édifice glandulaire en pleine formation, peu stable à peine sorti de sa phase de maturation. D'ailleurs les observations de

VEGHELYI tendent à démontrer qu'une déficience de la fonction pancréatique externe se constitue d'autant plus rapidement que l'enfant carencé est plus jeune.

D'autre part, il faut remarquer que même si la stéatose hépatique est induite par un autre mécanisme, l'atrophie du parenchyme exocrine peut néanmoins jouer un rôle dans sa constitution, car il est manifeste qu'elle aggrave le déficit nutritionnel en complétant la carence d'apport par une carence d'absorption.

Il existe peut-être une relation de cause à effet plus directe dans l'enchainement des lésions de ces deux organes. On peut remarquer en effet que dans notre cas, les investigations histopathologiques ont mis en évidence un ensemble de modifications (atrophie de la glande exocrine, dégranulation des cellules A, intégrité du tissu insulinogène) approchant de très près les conditions expérimentales auxquelles sont soumis les animaux dépancréatés et insulinés, et chez lesquels s'observe constamment une stéatose secondaire ; si bien qu'il est possible de lui appliquer toutes les théories émises par les différents expérimentateurs.

En adoptant la thèse d'ENTENMAN, CHAIKOF et MONTGOMERY (1944) pour qui le facteur antistéatosique du pancréas est un enzyme protéolytique libérant des substances lipotropes à partir des protéines contenues dans le régime alimentaire, on constate que la surcharge lipidique du foie se légitime doublement : par la diminution ou le tarissement de la sécrétion externe, et par la carence d'apport protéique elle-même. Mais il faut remarquer que les lipotropes, même employés à haute dose, n'ont que fort

peu d'action sur la stéatose du kwashiorkor (TROWELL, SENECAL et DUPIN).

En second lieu, il est possible d'envisager le rôle que pourrait jouer éventuellement l'absence d'un facteur interne régulateur du transport et du métabolisme des lipides à l'état physiologique. Cette absence serait objectivée sur le plan anatomique par les importantes altérations des cellules A que nous avons pu constater. La Lipocaïc, principe isol du pancréas par DRAGSTEDT, Van PROHASKA et HARMS en 1936, combat efficacement l'hépato-stéatose tardive du pancréatoprive contrôlé par l'insuline. Son action se manifesterait selon DRAGSTEDT par une transformation des graisses du foie en glucides. Mais il ne semble pas que cette substance ait, sur le plan de la pathologie humaine, des succès thérapeutiques nombreux et indiscutables à son actif,. Mentionnons toutefois les excellents résultats rapportés par ROSENBERG (1938), BROWNE, et THOMAS (1945) dans des cas de stéatose évoluant parallèlement à des pancréatites chroniques. L'élaboration de ce facteur a été attribuée aux cellules A par DRAGSTEDT et de nombreux auteurs américains dont BENSLEY et WOERNER.

En admettant ces faits, la dégranulation et l'atrophie des cellules A que comportait notre observation pourraient être rendus responsables de la genèse de la surcharge lipidique du foie. Mais il semble qu'une autre interprétation de ces modifications morphologiques puisse être proposée, dans laquelle dégranulation et atrophie représenteraient un stade d'épuisement succèdant à une activité fonctionnelle intense. L'existence d'une hépato-stéatose et de troubles du métabolisme des graisses liés au déficit de la sécrétion pancréatique externe (ou engendrés par un autre mécanisme) rendrait nécessaire une élaboration accrue de facteur lipocaïc, expli-

quant ainsi cette hyperplasie à laquelle succéderait un épuisement de la charge granulaire des cellules. Cette hypothèse permettrait ainsi un rapprochement avec les résultats expérimentaux (hyperplasie des cellules A) obtenus dans le jeûne total, vers lequel tend plus ou moins rapidement le syndrome de malnutrition protéique non traité en raison des troubles digestifs associés. Il est logique de penser que la morphologie insulaire n'est pas stable au cours de l'évolution du syndrome, mais se modifie à mesure que la dénutrition se complète; cependant en raison de l'absence de documents histologiques valables, nous ne pouvons que nous livrer à des suppositions dont le caractère spéculatif ne nous échappe pas.

Mais il n'est pas démontré rigoureusement que la lipocaïc (ou la vagotonine que SANTENOISE considère comme la fraction active du facteur de DRAGSTEDT) possède réellement une activité hormonale. Rien ne prouve également que ce sont effectivement les cellules A qui secrétent ces principes. En fait le rôle de ces cellules est encore très mal défini. La majorité des auteurs admettent actuellement qu'elles élaborent le glucagon et avancent à l'appui de cette thèse des résultats expérimentaux très favorables. Des faits anatomo-cliniques plaident également dans ce sens. Mais peut-être faut-il admettre la pluralité secrétoire de ces cellules ou considérer qu'elles sont susceptibles de passer par des stades fonctionnels différents.

Il semble bien que l'on doive admettre que les lésions pancréatiques jouent un grand rôle dans la production de l'hépatostéatose des malnutritions protéiques : mais on voit combien est difficile l'identification des facteurs responsables. De plus d'autres mécanismes peuvent être envisagés, susceptibles également d'intervenir en modifiant le métabolisme

d es lipides. Il existe dans le tableau histopathologique de ce syndrome une déplétion lipidique importante du cortex surrénalien. Or on reconnait à la surrénale, stimulée par un stress, un rôle dans la mobilisation des graisses de réserve et leur transport au niveau du foie. Enfin, des troubles métaboliques proprement hépatiques semblent devoir intervenir eux-aussi dans la genèse de la surcharge lipidique de cet organe.

C O N C L U S I O N S

Il faut souligner en premier lieu l'extréme rareté en France du syndrome de malnutrition protéique de l'enfance, en opposition avec sa fréquence élevée dans les pays sous-développés des zones tropicales et subtropicales. Ce fait souligne l'intérêt de cette observation privilégiée, que nous avons, en raison de ses caractères cliniques et anatomo-pathologiques, non seulement comparée mais assimilée entièrement au kwashiorkor.

Ce syndrome réalise un ensemble histopathologique caractérisé par des lésions multi-viscérales d'atrophie et de sclérose, où domine l'atteinte pancréatico-hépatique.

Les lésions bronchiques qui ont été observées semblent être une conséquence directe de ce processus catabolique général, qui réalise à ce niveau comme dans les autres organes, des altérations dystrophiques de l'épithélium. Leur morphologie et leur retentissement sur le parenchyme pulmonaire leur assurent une parenté étroite avec les altérations qui caractérisent habituellement les localisations broncho-pulmonaires des muco -viscidoses.

Nous avons été particulièrement frappéspar l'importance des lésions pancréatiques. Aux altérations bien connues d'atrophie du parenchyme exocrine, s'ajoute, pour cette observation une dégranulation des cellules A des ilots de Langerhans. L'expérimentation nous montre qu'il existe un lien indiscutable entre des atteintes sévères du pancréas et la for-

mation d'une surcharge lipidique du foie. Mais l'accord est loin d'être fait en ce qui concerne l'identification des facteurs responsables. Parmi les hypothèses envisagées, celle qui invoque la déficience d'un principe hormonal comme le facteur lipocaïc de DRAGSTEDT, parait s'adapter à notre cas, mais rencontre là également deux objections majeures : la coexistence de lésions considérables du tissu exocrine (qui pour certains assument seules la responsabilité des hépato-stéatoses d'origine pancréatique) et surtout l'incertitude existant actuellement quant aux substances pouvant être élaborées par les cellules A. Nous ne pouvons, en toute rigueur, donner d'interprétation autre que morphologique des lésions insulaires considérées.

- - -

VU : Le Doyen,

L. BINET.

VU : Le Président,

Professeur L. DE GENNES

VU et PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de PARIS

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

ALLAN (F.N.), BOWIE (D.J.), Mc LEOD (J.J.R.) et ROBINSON (W.L.). - Behavior of depancreatized dogs kept alive with insulin.
Brit. J. Exp. Path., 5, 1924, 75 - 83.

BABLET (J.) et CANET (J.). - Etude histopathologique des troubles de la nutrition chez le nourrisson et l'enfant vietnamien.
Ann. Inst. Pasteur, 83, 5, 1952, 595 - 607.

BARRY (J.). - Le Pancréas endocrine, Cours d'Histologie (Cours de l'Ecole Nationale de Médecine de Besançon)
Fasc. II, 87 - 98.

BENSLEY (R.R.) et WOERNER (H.). - Les effets de l'injection intraveineuse continue d'un extrait de cellules A du pancréas sur le cobaye sain.
Anat. Rec., 78, 1938, 413.

BERTE (M.). - Histopathologie des lésions cutanées du kwashiorkor.
2ème conf. interafric. sur la nutrition. Gambie, 1952.

BEST (C.H.), FERGUSON (G.C.) et HERSHEY (J.M.). - Choline and liver fat in diabetic dogs.
J. of Physiol., 79, 1933, 94 - 102.

BEST (C.H.), HERSHEY (J.M.) et HUNTSMAN. -
J. of Physiol., 75, 1939, 405.

BEST (C.H.). - Factors affecting fat transport in animal body.
Am. J. Digest. Dis., 13, 1946, 155 - 159.

BEST (C.H.). - Diabete and insulin and the lipotropic factors. Am. Lecture Series. Springfield, Illinois, Thomas, 1948.

BRAS (G.), WATERLOW (J.C.), DE PASS. - Further observations on liver, pancreas and kidney on malnourished infants and children. J. of Trop. Pediatrics; 2, 3, 1956, 147 - 158.

BROCQ (P.), VERNE (J.). - Etude cytologique de 5 pièces opératoires concernant des cas d'hypoglycémie pancréatique. Mem. Acad. Chir., 78, 20 - 21, 1952, 585 - 588.

BROCQ (P.), VERNE (J.). - Essai de classification des hypoglycémies d'origine pancréatique, étude cytologique. Presse Med. 62, 80, 1954, 1770 - 1774.

BROWNE (F.M.), THOMAS (W.). - Fatty hepatomegaly with pancreatic fibrosis controlled by lipocaïc. Am. J. Digest. Dis.; 12, 1945, 250 - 252.

CAMAIN (R.) et PIERCHON (M.). - Lésions pancréatiques dans le syndrôme de dénutrition maligne. Rev. Colon. Med. et Chir.; 24, 1952, 208.

CAMAIN (R.) et DUPIN (H.). - Le foie et le pancréas dans le kwashiorkor. Rev. Intern. Hepat.; 6, I, 1956, 189 - 244.

CAMAIN (R.), ROUILLIER (Ch.), DUPIN (H.). - Evolution de la stéatose hépatique dans le kwashiorkor sous l'influence du régime hyperprotidique. Etude en microscopie normale et électronique. Ann. Anat. Path.; 2, 1959, 220 - 241.

CAROLI (J.) et ETEVE (J.). - Première observation clinique concernant l'action de la vagotonine dans un cas d'hépatomégalie graisseuse d'origine pancréatique. Sem. Hop. Paris; 26, 1948, 850 - 856.

CHAIKOF (I.L.), KAPLAN (A.). - On the survival of the completely depancreatized dog.
J. Nutrit.; 14, 1937, 459 - 460.

CHAIKOF (I.L.), Mc LEOD (J.J.R.), MARKOWITZ (J.), SIMPSON (W.W.). - Observations of depancreatized dogs before and after with-drawal of insulin. Am. J. Physiol.; 74, 1925, 36 - 46.

CHAPTAL (J.), CAZAL (P.), BRUNEL (D.), JEAN (R.). - Stéatose hépatique du nourrisson : 155 observations. Montpellier Med.; 95, 1952, 91.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CANPO (Cl.), ALRAM (D.). - L'hépatostéatose de la toxicose. Ann. Ped., 5, 1955, 256 - 261.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.), LOUBATIERES (R.). - Lésions anatomiques observées chez des nourrissons décédés au cours de toxicose. Ann. Ped., 5, 1955, 261 - 268.

COLE (W.H.), HOWE (J.S.). - Pancreaticohepatic syndrom; pancreatic fibrosis and fatty liver. Surgery, 8, 1940, 19 - 33.

DAFT (F.S.). - Experimental differenciation between liver necrosis and liver cirrhosis and some dietary factors affecting their development. Conf. nutritional factors and liver diseases. Ann. of New-York Acad. Sc., 57, 1954, 623 - 632.

DAVIES (J.N.P.). - The essential pathology of kwashiorkor. Lancet, I, 1948, 317 - 320.

DAVIES (J.N.P.). - The pathology of dietary liver disease in tropical Africa. Conf. nutritional factors and liver diseases. Ann. of N.Y. Acad. Sciences; 57, 1954, 714 - 721.

DEBRAY (Ch.), HARDOUIN (J.P.), CERF (M.), LAUMONIER (R.), MARTIN (E.). - Les lésions histologiques du pancréas dans diverses affections hépato-biliaires et gastro-duodénales et

chez des gastrectomisés. Rev. Med. Moyen-Orient; 4, 1959, 298 - 306.

DRAGSTEDT (L.R.), PROHASKA (J. van), HARMS (H.P.). - Observations on a substance in pancreas (a fat metabolizing hormone) which permits survival and prevents liver changes in depancreatized dogs. Am. J. Physiol., 117, 1936, 175 - 181.

DRAGSTEDT (L.R.), VERMEULEN (C.), GOODPASTURE (W.), DONOVAN (P.B.). - Lipocaïc and fatty infiltration of the liver in pancreatic diabetes. Arch. Int. Med., 64, 1939, 1017 - 1038.

DRAGSTEDT (L.R.). - Present status of lipocaïc. J.A.M.A., 114, 1940, 29 - 32.

DRAGSTEDT (L.R.), CLARKE (J.S.), ROGERS (G.R.), HARPER. - Effects of feeding pancreas to depancreatized and ductligated dogs. Am. J. Physiol.; 177, 1954, 95 - 102.

DRAGSTEDT (L.R.), CLARKE (J.S.), HLAVACEK (G.R.), HARPER. - Relations of the pancreas to the regulation of the blood lipids. Am. J. Physiol.; 179, 1954, 439 - 450.

DUPIN (H.). - Etude des carences protidiques observées chez l'enfant en pays tropical. Th. Sc. Paris, 1958, Arnette édit.

EDMONSON (H.A.), BULLOCK (W.K.), MEHL (J.W.). - Chronic pancreatitis and lithiasis. A clinicopathologic study of 62 cases of chronic pancreatitis. Am. J. Path., 25, 1949, 1227 - 47.

EDMONSON (H.A.), BULLOCK (W.K.), MEHL (J.W.). - Chronic pancreatitis and lithiasis. Pathology and pathogenis of pancreatic lithiasis. Am. J. Path.; 26, 1950, 37 - 55.

ENTENMAN (C.), CHAIKOF (I.L.). - Is choline the factor in the pancreas that prevents fatty livers in depancreatized dogs maintained with insulin ? J. Biol. Chem., 1941, 138, 477 - 485.

ENTENMAN (C.), MONTGOMERY (M.L.), CHAIKOF (I.L.). - The effectiveness of lipocaic in preventing fatty livers in completely depancreatized dogs maintained with insulin. Am. J. Physiol., 141, 1944, 221 - 226.

ENTENMAN (C.), CHAIKOF (I.L.), MONTGOMERY (M.L.). - The preparation of fraction from pancreas that prevent fatty livers in depancreatized dogs maintained with insulin. J. Biol. Chem., 155, 1944, 573 - 578.

FARBER (S.). - Pancreatic function and disease in early life. Arch. Path., 37, 1944, 328.

FERNER (H.). - Etude histologique des pancréas de jeûne. Klinische Wochenschrift, N° 14 - 4 Avril 1942.

FISHER (N.F.). - Attemps to maintain the life of totally pancreatectomized dogs indifinitely by insulin. Am. J. Physiol., 67, 1924, 634 - 643.

FLORENTIN (P.), HACQUARD (M.). - Histopathologie des cachexies par carence et déséquilibre alimentaire. Revue Med. Nancy; 6, 1943, 123.

FRIEDMAN (S.M.), FRIEDMAN (C.L.). - Effect of low protein diet on structure of pancreas. Canadian Med. Assoc. J., 55, 1946, 15.

FROEHLICH (A.L.), TVERDY (G.), VANDENBERGHE. - Coma hypoglycémique mortel chez un gastrectomisé. Sa relation avec la disparition des cellules A du pancréas endocrine. Acta Gastro-enterol. Belgica; 14, 1951, 178.

FRONTALI (G.). - La dystrophie par carence protidique. Sciencia Med. Ital., 4, 1955, 281 - 314.

GERBASI (M.). - L'epatosi grave du malnutrizione (kwashiorkore e sindromi kwashiorkor simili) nei paesi tropicali ed in quelle a clima temperato.
Minerva Medica, 45, 89, 1954, 1146 - 1158.

GOMORI (G.). - Pathology of the pancreatic islets.
Arch. Path., 36, 217, 1943.

GUTTIEREZ (J.J.). - La exploracion fonctional del pancreas exocrino en el edema distrofico.
Rev. Colombia Pediat., 13, 5, 1954, 334 - 342.

HAIST (R.E.), BEST (C.H.). - Le pancréas des rats en état de jeûne,
Science, X C I, 1940, 410.

HARTROFT (W.S.). - The sequence of pathologic events in the development of experimental fatty liver cirrhosis.
Conf. nutritional factors and liver diseases.
Ann. of New-York Acad. Sc. 57, 1954, 633 - 645.

HARTZ (P.H.). - Pancreatic atrophy in infants with fatty liver.
Documenta Neerl. et Ind. Morb. Tropic., 1, 1949, 41.

HEDON (E.). - La survie du chien complètement dépancréaté traité par l'insuline.
C. R. Soc. Biol., 90, 1924, 920 - 922.

HEDON (L.), MACABIES (J.). - Les foies gras par déséquilibres hormonaux. Journées scientifiques sur la physiologie, la pathologie, la chimie et la cytologie des foies gras.
C N R S, 1954, 41 - 80.

HERSHEY (J.M.), SOSKIM (S.). - Substitution of lecithine for raw pancreas in diet of depancreatized dog.
Am. J. Physiol., 1931, 98, 74 - 85.

JEAN (R.). - Contribution à l'étude de la stéatose hépatique du nourrisson. A propos de 115 observations.
Th. Montpellier, 1950.

JULIEN MARIE, SERINGE (Ph.), SCHWEISGUT (O.), HEBERT (S.). - L'hépato-stéatose du syndrome toxique du nourrisson. Arch. Franc. Ped., 4, 1947, 389.

JULIEN MARIE, SALET (J.), LEVEQUE (B.), HEBERT (S.), ROUSSEL (A.). - La ponction-biopsie du foie au cours des toxicoses du nourrisson. Arch. Fr. Ped., 10, 1953, I.

JUSTIN-BESANCON (L.), LAMOTTE (M.), LAMOTTE-BARILLON (S.), GRIVAUX (M.), COLOMB (G.). Pancréatite, diabète et stéatose hépatique. Sem. Hop. Paris, 12, 1960, 753 - 759.

LAMBRECHTS (A.). - Kwashiorkor et cirrhose. Rapports du XXXIIe Congrès Français de Médecine. Masson édit., II, 1959, 217 - 233.

LELONG (M.), JOSEPH (R.). - Fibrose kystique du pancréas et hépato-stéatose massive. Arch. Fr. Ped., 7, 234, 1950.

LEUBNER (H.), SCHWACHMANN (H.). - Studies on duodenal fluid in nutritional disorders. Am. J. Dis Children, 89, 1955, 31.

LINDSAY (S.), ENTENMAN (C.), CHAIKOF (I.L.). - Experimental pancreatitis accompagnying hepatic disease in dogs fed high fat, low protein diet. Arch. Path., 23, May 1948, 635 - 638.

LOMBROSO (U.). - L'absorption des graisses est-elle possible après l'ablation du pancréas ? C.R.Soc. Biol., 57, 1904, 72 - 74.

LOMBROSO (U.). - D'une action interne du pancréas pour l'utilisation des graisses. C.R.Soc. Biol., 57, 1904, 74 - 76.

MONTGOMERY (M.L.), ENTENMAN (C.), CHAIKOF (I.L.), NELSON (C.). Role of external secretion of pancreas in lipid metabolism. J. Biol. Chem., 137, 1941, 693.

MONTGOMERY (M.L.), ENTENMAN (C.), CHAIKOF (I.L.). -
Pancreatic juice is a rich source of the anti-fatty liver factor.
Am. J. Physiol., 148, 1947, 239.

NEZELOF (C.). - Etude anatomique des lésions élémentaires et des maladies du pancréas chez l'enfant.
Th. Med. Paris, 1951.

PLATT (B.S.). - Notes on some cutaneous manifestations of dietary deficiencies. Brit. Med. Bull., 3, 1945, 179 - 189.

PROHASKA (J. van), DRAGSTEDT (L.R.), HARMS (H.P.). -
Am. J. Physiol., 117, 1936, 166.

RAMBERT (P.). - Pancréas et dégénérescence graisseuse.
Paris Med., Juillet 1920, 23 - 27.

RICHET ET DELBARRE. - L'insuffisance alimentaire.
1 vol., Exp. Scient. édit., Paris, 1950.

RICHMAN (A.). - Seminar on diseases of pancreas.
Am. J. Med., 21, 1956, 246 - 274.

ROSENBERG (D.H.). - A proved case of recovery from fatty metamorphosis of the liver after treatment with lipocaic.
Am. J. Digest., 5, 1938, 607 - 613.

ROUX (Ch.). - A propos d'un cas de lithiase pancréatique avec diarrhée graisseuse, ascite et oedème. De l'adipose du foie consécutive à certaines lésions du pancréas.
Arch. Mal. app. Digest., 28, 1938, 527 - 532.

SAMES (S.), MILLER (D.K.), BRASON (F.N.), GEIST (O.B.). -
Fatty change and cirrhosis of liver in patients with pancreatic lithiasis, Arch. Int. Med., 85, 1950, 880 - 897.

SANTENOISE (D.), ALBOT (G.), BAMBERGER (J.), COTLENKO (V.), GROGNOT(P.) THEVENOT (R.). - Fonction endocrine non insulinienne du pancréas et surcharge graisseuse du foie. Rev. Intern. Hepat., 5, 2, 1955, 223 - 254.

SARROUY (C.), CLAUSSE (J.). - Les formes Nord-Africaines de la malnutrition protéique. Gazette des Hop., 127, 30, 1955, 223 - 254.

SARROUY (C.), CLAUSSE (J.). - La dystrophie nutritionnelle oedémateuse. Algérie Med., 6, 1953, 533 - 550.

SCHNEDORF (J.), ORR (T.G.). - Fifty-two proved cases of carcinoma of pancreas and ampulla of Vater, with special reference to fatty infiltration of liver. Am. Surg., 114, 1941, 603 - 611.

SCOTT (E.B.). - Histopathology of amino acid deficiencies, IV Tryptophane. Am. J. Path., 31, 1955, 1111 - 1123.

SCOTT (E.B.). - Histopathology of amino acid deficiencies, VI Arginine. Arch. Path. 69, 4, 1960, 390 - 401.

SENDRAIL (M.), BAZEX (A.), CAHUZAC. - Les modifications cytologiques du pancréas au cours du jeûne. C. R. Soc. Biol., 136, 1942, 730.

SENDRAIL (M.), BAZEX (A.). - Insuffisance lipocaïque du pancréas et sa traduction clinique. Paris Médical, 34, 23, 1944, 245.

SENDRAIL (M.), BAZEX (A.). - Les critères cytologiques d'activité fonctionnelle du pancréas endocrine. Annales d'Endocrinologie, VI, 4 - 5, 1945, 177.

SENDRAIL (M.). - L'Hyperinsulinie. Masson édit. 1947.

SENDRAIL (M.) et BAZEX (A.). - Les hyperplasies insulaires. Journal med. français, 31, 4, 1948, 401.

SENECAL (J.), CAMAIN (R.), HOUSSIAUX. - Etude anatomo-pathologique de 64 cas de malnutrition chez l'enfant africain. Sem. Hop., 29, 1953, 64.

SENECAL (J.), DUPIN (H.). - Le foie et le pancréas dans le kwashiorkor. Rev. Intern. Hepat., 6, 1, 1956, 189 - 244.

SENECAL (J.), PILLE (G.), VUYLSTEKE (J.), DUPIN, AUBRY. - Résultats fournis par l'amylasémie dans les états de malnutrition. Bull. Med. A.O.F., 2, 1, 1957, 140 - 144.

SENECAL (J.). - Le Kwashiorkor. In Encyclopédie Med. - Chir. 7037, M. 10, 1957.

SENECAL (J.), AUBRY (L.). - Etude des malnutritions frustes chez l'enfant africain de Dakar. Signes cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques. Bull. Med. A.O.F., 3, 1, 1958, 9 - 25.

SNELL (A.M.), COMFORT (W.M.). - Hepatic lesions presumably secondary to pancreatic lithiasis and atrophy. Am. J. Digest. and Nutr., 4, 1937, 215 - 219.

THOMPSON (M.D.), TROWELL (H.C.). - Pancreatic enzyme activity in duodenal contents of children with a type of kwashiorkor. Lancet, 262, 1952, 1031 - 1035.

TROWELL (H.C.), DAVIES (J.N.P.), DEAN (R.F.A.). - Kwashiorkor, 1954, Edward Arnold pub., London, 282 p.

VACHON (A.), LEHMANN (M.). - Traitement médical des pancréatites chroniques de l'adulte. Rev. Intern. Hepat., 6, 1955, 783 - 826.

VEGHELYI (P.V.). - Secondary pancreatitis. Am. J. Dis. Children, 74, 1947, 45.

VEGHELYI (P.V.). - Protein deficiency and pancreatic function. Discussion on nutr., 4e Cong. Intern. Ped., N.Y., 1947. Acta Ped., 36, 1948, 128.

VEGHELYI (P.V.). - Pancreatic function in nutritional edema.
The Lancet, 27, 1948, 497 - 498.

VEGHELYI (P.V.), KEMENY (T.T.), POSZONY (J.), SOS (J.). -
Dietary lesions of the pancreas.
Am. J. Dis. Child, 179, 1950, 658.

VERNE (J.) et VERNE (J.M.). - Modifications histologiques précoces observées à la suite de la dérivation biliaire.
Presse Méd., 19 Nov. 1940, 918.

VERNE (J.) et JULIEN-MARIE (S.). - La formule cellulaire endocrinierme des ilots de Langerhans au cours de la dérivation biliaire.
C. R. Soc. Biol., 140, 1946, 48.

VERNE (J.). - Polynésie et macronésie langerhansiennes.
Annales d'Endocrinologie, 7, 2, 1946, 57.

VERNE (J.), JULIEN MARIE, SERINGE (Ph.), PETT (F.). -
XIIe Cong. des Pédiâtres de langue française, 1949.

VERNE (J.), HEBERT (S.). - Modifications cytologiques du pancréas au cours des régimes déficients en protides chez le rat.
C.R. Séances Acad. Sc. Paris, 326, 1953, 2170 - 2172.

WATERLOW (J.C.), WEISZ (T.). - The fat, protein and nucleic and content of the liver, in malnourished human infants.
J. Clin. Investig., 35, n° 3, 1956, 346 - 354.

WATERLOW (J.C.), VERGARA (A.). - Kwashiorkor în Brazil.
W.H.O. and F.A.O. publication, 1956,
F.A.O. Nutritional studies, n° 14.

WATERLOW (J.C.), BRAS (G.). - Nutritional liver damage in man.
Brit. Med. J., 13, 2, 1957, 107 - 112.

WILLIAMS (C.D.). - Kwashiorkor. The Lancet, 2, 1935, 1151 - 1152.

WOLDMANN (Ed. E.), FISHMAN (D.), SEGAL (A.). - Relations of fibrosis of the pancreas to fatty liver and for cirrhosis.
Am. J. Med. Ass., 169, 1959, 91 - 93.

S_E_R_M_E_N_T

En présence des Maîtres de notre Ecole, de mes Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des Maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis le serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

--o-o-o-o-o-o-
-o-